

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—134472

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 277/42
A 61 K 31/425
31/445
C 07 D 277/18

識別記号
ABX
ADN

庁内整理番号
7306—4C
7306—4C

③ 公開 昭和57年(1982)8月19日

発明の数 5
審査請求 未請求

(全 18 頁)

⑭ チアゾリン誘導体およびその製法

① 特 願 昭56—210093

② 出 願 昭56(1981)12月28日

優先権主張 ③ 1980年12月30日 ③ 西ドイツ
(DE) ④ P 3049460.1

⑦ 発 明 者 ハンス・ヨクセン・ラング
ドイツ連邦共和国デー—6238ホ
フハイム・アム・タウヌス・リ
ューデスハイメルシュトラッセ
7

⑦ 発 明 者 ベルンハルト・ゾイリング
ドイツ連邦共和国デー—6230フ
ランクフルト・アム・マイン80
ヨハネスアレー—20

⑧ 出 願 人 ヘキスト・アクチエンゲゼルシ
ヤフト
ドイツ連邦共和国フランクフル
ト・アム・マイン (番地なし)

⑨ 代 理 人 弁理士 山下白

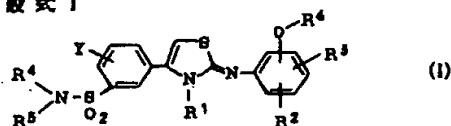
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 チアゾリン誘導体およびその製法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式 I



(式中、R¹は1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R²およびR³は同一または異なりて水素、ハロゲンまたはそれぞれ1～4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシであり、R⁴およびR⁵は同一または異なりて水素または1～4個の炭素原子を有するアルキルであるかまたはN原子と共に6員までの飽和環を形成し、R⁶は水素または1～4個の炭素原子を有するアルキルでありそしてYは水素、ハロゲンまたはメチルである)を有

するチアゾリン誘導体ならびにそれらの生理学的に受容されうる塩。

- 2) R¹がメチルまたはエチルであり、R²が水素または塩素であり、R³が水素または塩素またはメチルであり、R⁴が水素またはメチルまたはエチルであり、R⁵が水素またはメチルであり、R⁶が水素または—CO—CH₃または—COC₂H₅でありそしてYがチアゾリン環に対して4位、5位または6位にある塩素、臭素またはメチル(ここでスルファミル基は3位に固定されている)である前記特許請求の範囲第1項記載の一般式Iを有するチアゾリン誘導体ならびにそれらの生理学的に受容されうる塩。
- 3) R¹がメチルであり、R²およびR³が水素であり、R⁴が水素またはメチルであり、R⁵が水素またはメチルであり、R⁶が水素であつてその場合そのOH基はイミノ基に対して4位にあ

りそしてYがチアゾリン環に対して4位にある塩素である前記特許請求の範囲第1項記載の一般式Iを有するチアゾリン誘導体ならびにそれらの生理学的に受容されうる塩。

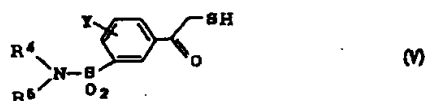
4) 前記特許請求の範囲第1項による4-(4-クロル-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-5-メチル-4-チアゾリンならびにその薬理的に受容されうる酸附加塩。

5) 前記特許請求の範囲第1項による4-(4-クロル-3-メチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-5-メチル-4-チアゾリンならびにその薬理的に受容されうる酸附加塩。

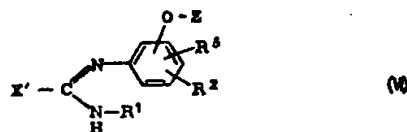
6) 前記特許請求の範囲第1項による4-(4-クロル-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-5-メチル-4-チアゾリンならびにその薬理的に受容されうる酸附加塩。

(式中、 $R^1 \sim R^6$ および Y は前記の意味を有する)を有する化合物から水を分離させるか、

a) 一般式 V



(式中、 R^4 、 R^5 および Y は前記の意味を有する)を有する化合物を一般式 VI

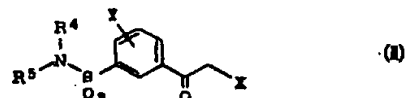


(式中、 R^1 、 R^2 および R^5 は前記の意味を有し、Z はフェノール性ヒドロキシ基の保護基でありそしてX'は離脱性基である)を有する化合物と反応させるか、

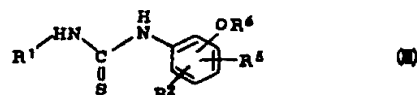
a) 一般式 VII

ノ)-5-メチル-4-チアゾリンならびにその薬理的に受容されうる酸附加塩。

7) a) 一般式 II

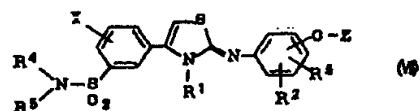
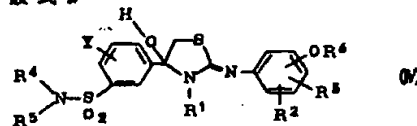


(式中、 R^4 、 R^5 および Y は前記の意味を有しそしてXは離脱性基である)を有する化合物を縮合反応条件下に一般式 III



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は前記の意味を有する)を有するチオ尿素と反応させるか、

b) 一般式 IV



(式中、 $R^1 \sim R^5$ および Y は式 I に記載される意味を有しそしてZは式 VI に示される意味を有する)を有する化合物を加水分解的または加溶媒分解(ソルボリシス)的に解裂させて R^6 が水素である式 I の化合物に変換させるか、または

c) 一般式 I (式中、 $R^1 \sim R^5$ および Y は前記の意味を有しそして R^6 は水素を表わす)を有する化合物をアシル化剤を用いて式 I (式中 R^6 は1~4個の炭素原子を有するアシルを意味する)を有する化合物に変換し、

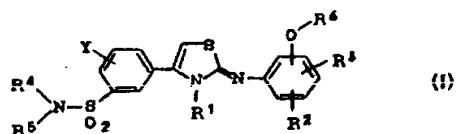
そして場合により方法 a)~c)により得られた一般式 I を有する化合物を有機酸または無

機を用いてそれらの酸附加塩に交換するか、または得られる一般式Ⅰを有する化合物の塩を塩基を用いて式Ⅰを有する遊離の塩基性化合物に交換するか、または得られる式Ⅰ(式中R⁶は水素である)を有する化合物を有機塩基または無機塩基を用いてフェノレート塩に交換するか、または相対して得られる塩を酸を用いて式Ⅰを有する遊離の塩基性化合物に交換する

ことを特徴とする、前記特許請求の範囲第1項記載のチアゾリン誘導体の製法。

8) 前記特許請求の範囲第1項記載の化合物に基く医薬製剤。

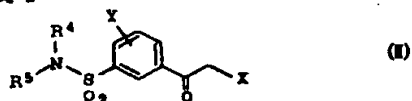
9) 前記特許請求の範囲第1項記載の化合物を場合により薬理学的に受容せらるる組体および/または安定剤と共に適当な投与形態に変換することを特徴とする、前記特許請求の範囲



(上式中、R¹は1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R²およびR³は同一または異なりて水素、ハロゲンまたはそれぞれ1～4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシであり、R⁴およびR⁵は同一または異なりて水素または1～4個の炭素原子を有するアルキルであるかまたはN原子と共に6員までの飽和環を形成し、R⁶は水素または1～4個の炭素原子を有するアルキルでありそしてYは水素、ハロゲンまたはメチルである)の化合物に関する。

本発明はさらに、

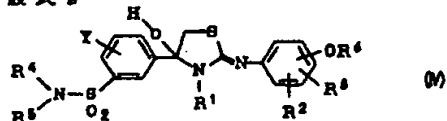
a) 一般式Ⅱ



図第8項記載の医薬製剤の製法。

10) 前記 特許請求の範囲第1項記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、血清脂肪蛋白質スペクトルの障害の治療法。

11) 一般式Ⅲ

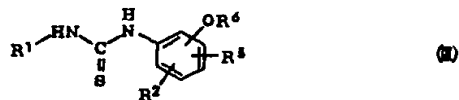


(式中、R¹～R⁶およびYは式Ⅰに示される意味を有する)を有する化合物ならびにそれらの塩。

3 発明の詳細な説明

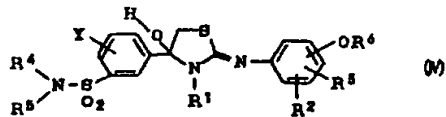
本発明は、そのまままたはそれらの薬理学的に受容せらるる塩の形態において価値ある薬理学的性質を有し従つて医薬として適当である一般式Ⅰ

(式中、R⁴、R⁵およびYは前記の意味を有しそしてYはハロゲン、CH₃SO₂-O-またはCH₃--SO₂-O-のような離脱しうる基である)の化合物を縮合反応条件下に一般式Ⅱ



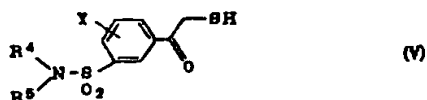
(式中、R¹、R²、R³およびR⁶は前記の意味を有する)のチオ尿素と反応させるか、

b) 一般式Ⅳ

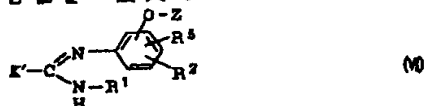


(式中、R¹～R⁶およびYは前記の意味を有する)の化合物から水を分離させるか、

c) 一般式Ⅴ

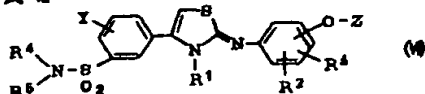


(式中、 R^4 、 R^5 および X は前記の意味を有する) の化合物を一般式Ⅳ



(式中、 R^1 、 R^2 および R^5 は前記の意味を有し、 Z は例えば 1~4 個の炭素原子を有するアシル基、メチルまたは第 3 ブチルのようなフェノール性ヒドロキシ基の保護基でありそして X' は例えばハロゲン、メトキシまたはメチルチオのような離脱しうる基である) の化合物と反応させるか、

a) 一般式Ⅳ



するかまたは相当して得られる塩を酸を用いて遊離の式Ⅰの塩基性化合物に変換することを特徴とする、一般式Ⅰの化合物の製法にも関する。

無機酸としては例えば塩化水素酸および臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、ならびに硫酸、硝酸およびアミノスルホン酸があげられる。

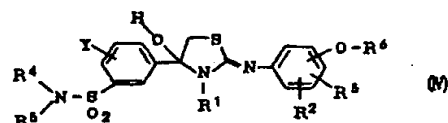
有機酸としては例えばメタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸があげられる。

フェノラート塩形成のための無機塩基としては例えば苛性ソーダ(NaOH)または苛性カリ(KOH)があげられ、そして有機塩基としては例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウム第 3 ブチラートまたはテトラエチルアンモニウムヒドロキシドがあげられる。

式Ⅳの化合物は新規である。それゆえ本発明はさらに式Ⅳ

(式中、 $R^1 \sim R^5$ および X は式Ⅰに示される意味を有しそして Z は式Ⅳに示される意味を有する) の化合物を加水分解的または加酒酸分解(ソルボリシス)の解経により式Ⅰ(式中 R^6 は水素である)の化合物に変換させるか、または

e) 一般式Ⅰ(式中、 $R^1 \sim R^5$ および X は前記の意味を有しそして R^6 は水素である)の化合物をアシルクロリドまたは酸無水物のようなアシル化剤を用いて式Ⅰ(式中、 R^6 は 1~4 個の炭素原子を有するアシルである)の化合物に変換し、そして場合により方法 a)~e) により得られた一般式Ⅰの化合物を有機または無機塩を用いてそれらの酸附加塩に変換するかまたは得られる一般式Ⅰの化合物の塩を塩基を用いて式Ⅰの遊離の塩基性化合物に変換するか、または得られる式Ⅰ(式中 R^6 は水素である)の化合物を有機または無機塩基を用いてフェノラート塩に変換



(式中、 $R^1 \sim R^6$ および X は式Ⅰに示される意味を有する)の化合物またはそれらの酸附加塩およびフェノラート塩にも関する。これらは一般式Ⅰの化合物の製造に際して前駆物質として適当である。

本発明による式Ⅰの化合物はその態にそれらの可能な異性体構造で存在でき、その場合簡単のためにそれぞれの物質の可能な異性形態の 1 種のみについて言及するものとする。

前記 a) に記載されている方法は化合物Ⅱをチオ尿素Ⅲと 1:1~1:1.5 のモル比で反応させるようにして実施するのが好ましい。比較的大過剰モルのチオ尿素Ⅲを用いても一般に何ら価値

る利点は達成されない。

反応は好ましくはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、エチレンジリコールエーテル、アセトンまたはテトラヒドロフランのような不活性の極性有機溶媒特に好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、ローブタノール、酢酸、プロピオン酸、酪酸のような極性の強いプロトン性溶媒中かあるいはまた上記溶媒と水との混合物中で実施され、上記溶媒の無水混合物も適当である。同様にこの反応は溶媒を使用することなく反応混合物を80〜220℃で好ましくは100〜180℃に加熱することによつても実施しうる。溶媒の使用に關しては50〜150℃で操作するのが好ましい。

反応時間は採用される溶媒および反応温度に大きく左右され、そして一般に15分ないし24時間である。本発明による化合物Iへの定量的

開第2456265号明細書参照)。

前記に)に記載されている方法によれば、2-アリールイミノ-4-ヒドロキシ-4-(3-スルファモイルフェニル)-チアゾリジン(例)が熱的に、好ましくはプロトン酸媒により、一般式Iの本発明化合物に脱水される。その際好ましくは極性有機溶媒中で操作し、その場合例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、エチレンジリコールモノメチルエーテルまたはジエチレンジリコールモノメチルエーテルのようなプロトン性溶媒または酢酸、プロピオン酸または酪酸のような低級脂肪族カルボン酸あるいはまた上記溶媒相互の混合物もしくは上記溶媒と水との混合物が適当である。

酸媒としては無機または有機プロトン酸、特に溶媒としてあげられている脂肪族カルボン酸

な反応の進行は好ましくはシリカゲルプレートでの薄層クロマトグラフィーにより追跡される。

しばしば本発明の化合物Iは反応の経過中にそれらの酸附加塩の形態において難溶性で通過可能に分離してくる。さもなくば溶媒が蒸発せしめられ、その際場合により例えば酢酸エステル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトン、アセトニトリルのような適当な溶剤を添加することにより収量が高められうる。

使用されるチオ尿素IIは既知方法でアミンをイソチオシアナート、硫黄炭素またはチオホスゲンと反応させることにより調製される(Houben-Weyl 氏編「Methoden der organischen Chemie」(第4版)第9巻第384頁(1955年)参照)。

一般式IIの化合物は数種の文献に記載の方法により取得されうる(例えばドイツ特許出願公

が使用されうる。化合物IVの脱水は原則としては酸媒を使用することなく、そしてまた溶媒を使用することなく実施されうる。

0〜200℃の温度範囲で操作し、その際比較的低温であると反応時間が長くなりそして比較的高温では副生物が出現する危険が増大してくる。好ましくは50〜150℃で操作し、その際特に好ましくは反応は沸騰メタノール、エタノール、プロパノール、アセトンまたは水酢酸中で実施される。

反応混合物は好ましくは方法a)に記載されているのと同様にして後処理する。

一般式IVの化合物はそれ自体既知の方法、例えばドイツ特許出願公開第2456265号明細書に記載されている方法と同様にして得られる。その際できる限り純粋な式IVの化合物を得たいならば、40℃以下のできるだけ種々な反応条

件および反応温度ならびに後処理条件が選択されるべきである。

方法c)によれば一般式Vの化合物を好ましくは例えば1~4個の炭素原子を有する低級アルコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エステルまたはジメチルホルムアミドのような極性有機溶媒中で式VIの化合物と反応せしめる。

この反応は好ましくは0~80℃、なかんずく15~40℃で実施し、そして発熱反応が消失したのち式Iの化合物を完全に形成させるために60~140℃の温度に加温する。反応の経過は合目的々にはシリカゲルプラットでの薄層クロマトグラフィーにより追跡する。反応時間は5

メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、エチレングリコールモノメチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテルまたはそれら溶媒の混合物中における溶媒で処理することによるそれ自体既知方法で化合物VIを加溶媒分解(ソルボリシス)に付する。その際、操作は窒素またはアルゴンのような不活性気体の下でなされうる。反応混合物の後処理では、溶媒を減圧下に除去し、残留物を水にとり、酢酸または塩酸のような酸を用いて40~80℃の温度にpH4~6に調整しそして沈殿を過濾するようにして操作するのが好ましい。

Zがアルキル基である場合は、一般式VIのエーテル誘導体をなかんずく酸性媒体中で解炭させる。

第3ブチルエーテル(Z=第3ブチル)の使

~60時間である。特にR⁴およびR⁵が前記されている意味のうちの有機基を換わす化合物Vならびに化合物VIがこの反応に特に適していることが証明された。

方法c)に使用される式Vの化合物は文献上既知の方法により調製されうる(例えばドイツ特許出願公開第2436263号明細書参照)。同じく一般式VIの化合物の製法も文献に記載されている[例えば「Chem. Ber.」第97巻第1232頁(1964年)参照]。

方法d)を実施するには、一般式VII(式中Zはアシル基である)の化合物を20~100℃、好ましくは30~60℃で無機水酸化物M-OH(式中、Mは例えばLi、NaまたはKである)の溶液またはアンモニアまたはメチルアミン、ジメチルアミン、エチレンジアミンまたはモルホリンのような有機第1アミンまたは第2アミンの水、

用が特に好都合であることが判明した。これは無機または有機酸、例えばトリフルオロ酢酸中または三弗化硼素含有氷酢酸中またはメタノール性塩酸中で20~80℃で迅速に解炭される。反応の進行は好ましくは薄層クロマトグラフィーにより追跡される。反応混合物を後処理するには溶媒を減圧下に除去し、残留物に水を添加したのちなかんずく例えば酢酸アンモニウムのような弱塩基を用いてpH5~6に調整しそして沈殿を過濾する。

-OZ基のアルカリ性解炭に際しては1モルの塩基が必要であり、そしてR⁴および/またはR⁵が水素である場合にはそれぞれさらに1モルまたは2モルの塩基性試薬を用いて操作するのが好ましい。

方法e)の実施に際しては、式I(式中R⁶は水素である)の化合物をケテンのようなアシル化

剤、しかし好ましくは酸無水物またはアシルクロリドとそれ自体既知の方法で反応させる。その場合ショットテン-バクマン(Schotten-Baumann)反応の条件[「Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie」第3巻第88頁(1953年)、Houben-Weyl氏編「Methoden der organischen Chemie」第8巻第545頁および655頁(1952年)、および「Chem. Rev.」第52巻第272頁(1953年)参照]が特に好都合であることが確認された。好ましい補助塩基としてはピリジン、トリエテルアミンまたは苛性ソーダが使用され、その場合合目的々には20~140℃の温度範囲で操作される。

式1の化合物は適当な溶媒中で式H-Aの酸と可逆的に反応されうる。その場合酸が液体であるかまたは60℃より実質上高くない融点を有している場合および酸が何ら副反応を誘起しない

塩を単離する。有機溶媒中で操作する場合はそれぞれの酸H-Aの添加後にしばしば酸附加塩が難溶性に分離してくる。溶液が得られる場合は、酸附加化合物を場合により予め濃縮したのち適当な沈殿剤を用いて分離させる。沈殿剤としては同じ目的のために方法a)に記載されている溶媒が適当である。

酸附加生成物はまた非常に高度の精製に際して非常にしばしば粘稠な油状物または無定形のガラス様生成物の形態で析出する。これら無定形生成物はしばしば場合により有機溶媒で処理しながら40~80℃に加温することにより結晶化する。

酸附加生成物は適当な溶媒中で塩基、特にトリエテルアミンまたは炭酸水素ナトリウム溶液で処理することにより一般式1の化合物に脱プロトン化されうる。水性媒体中で操作する場合

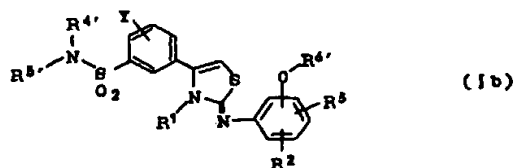
い場合には、化合物1 純粋な酸中に、好ましくは0~60℃で加えることができる。しかしながら好ましくは例えば水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、アルキル部分中に1~4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステル、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン等のような溶媒中で操作が行われ、1~4個の炭素原子を有する低級アルコールおよび2~4個の炭素原子を有するカルボン酸が特に適当であることが証明された。その場合化合物1 1モル当り1~1.5モルの酸H-Aが用いられるが、しかしまたそれより多量の酸も使用されうる。合目的々には0~120℃、好ましくは10~60℃で操作される。

合目的々には水性媒体中で操作したのち溶液が得られる場合は水を注意深く蒸発させることにより、なかならず凍結乾燥により本発明によ

は遊離の塩基性化合物1が難溶性に分離し、そして伊通によるかまたは有機溶媒をなかならず酢酸エチルエステルを用いて抽出することにより分離および単離されうる。有機反応媒体としては特に1~4個の炭素原子を有する低級アルコール好ましくはメタノールおよびエタノールが適当である。化合物1への反応は自然発生的に生ずる。反応は-35~100℃、好ましくは0~60℃で実施される。水混和性有機溶媒が使用される場合は、場合により反応混合物を予め濃縮したのち水を添加することにより式1の遊離塩基を沈殿させる。水非混和性溶媒を使用する場合は、反応後に反応混合物を水洗しそして有機溶媒を場合により予め乾燥したのち蒸発させるようにして操作するのが好ましい。

式1(式中、置換基 R^4 、 R^5 および R^6 の少くとも1個は水素である)の化合物に少くとも1

セルの充分に強い塩基を作用させると、スルホ
ンアミド基またはフェノール性OH基が脱プロト
ン化して一般式1b



(式中、置換基 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ または $R^{6'}$ の少くとも
1個がアルカリ金属またはアルカリ土類金属の
陽イオンでありそして残りの置換基 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ ま
たは $R^{6'}$ は R^4 、 R^5 または R^6 に示されている意味
を有する) の塩が得られる。

塩基としてはアルカリ金属およびアルカリ土
類金属の水酸化物好ましくは NaOH および KOH 、
アルカリ金属およびアルカリ土類金属のアルコ
ラート好ましくは NaOCH_3 および NaOC_2H_5 、 NaH 、
ナトリウム-メタルスルフィニルメチド等が使

用されうる。

溶媒としては水、またはメタノール、エタノ
ール、イソプロパノール、 n -ブタノール、ジ
メチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、
ジエチレングリコールジメチルエーテルまたは
アセトニトリルのような極性有機溶媒が使用さ
れる。

当量の適当な酸 H-A を添加することにより本
発明による化合物1が再び得られる。

この可逆的な酸-塩基反応は化合物1の精製
に応用されうる。

本発明による化合物のうち次の一般式1(式
中、置換基は下記第1表に示される意味を有す
る)の化合物が好ましい。

第 1 表

R^1 = メチル、エチル

R^2 = 水素、塩素

R^3 = 水素、塩素、メチル

R^4 = 水素、メチル、エチル

R^5 = 水素、メチル

R^6 = 水素、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COC}_2\text{H}_5$

Y = テアゾリン環に対して4、5または6位

にある臭素、塩素またはメチル(ここで
スルファミル基は5位に結合されてい
る)

ここで置換基が第2表に示されている意味を
有するような式1の化合物が特に好ましい化合
物としてあげられる。

第 2 表

R^1 = メチル

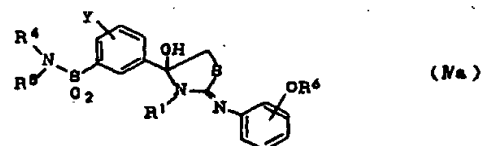
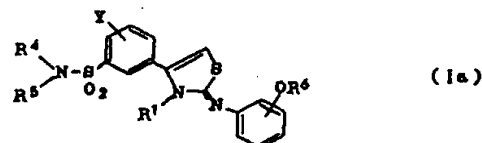
R^2, R^3 = 水素

R^4, R^5 = 水素および/またはメチル

R^6 = 水素、ここでこのOH基はイミノ基に対し
て4位にある

Y = テアゾリン環に対して4位にある塩素

実施例および第5表および第6表に記載され
ているテアゾリン誘導体の他に以下の第3表に
まとめられている一般式1aおよび1b



の化合物またはそれらの酸附加生成物も本発明
により得られうる。

表 3

記号の説明: Me = メチル, Et = エチル, D-Pr = ロ - プロピル, i-Pr = イソプロピル, Bu = ブチル, t-Bu = 叔ブチル, AC = アセチル, Prop = プロピル, Ph = フェニル, 置換基の数字はそれぞれのフェニル基でのそれらの位置を示し, そのチアゾリン環は1位にそれぞれスルファモイル基は3位に固定される。

番号	Y	R ¹	R ⁴	R ⁵	OR ⁶
1	5-Cl	Me	H	H	4-OH
2	5-Cl	Me	H	H	3-OH
3	5-Cl	Me	H	H	2-OH
4	5-Cl	Me	H	Me	4-OH
5	5-Cl	Me	H	Me	3-OH
6	5-Cl	Me	H	Me	2-OH
7	5-Cl	Me	Me	Me	3-OH
8	6-Cl	Me	H	H	4-OH
9	6-Cl	Me	H	H	3-OH
10	6-Cl	Me	H	H	2-OH
11	6-Cl	Me	H	Me	4-OH
12	6-Cl	Me	H	Me	3-OH
13	6-Cl	Me	H	Me	2-OH
14	6-Cl	Me	Me	Me	3-OH
15	6-Cl	Me	Me	Me	4-OAc
16	6-Cl	Me	Me	Me	2-OAc
17	6-Cl	Me	Me	Me	3-OAc
18	6-Cl	Me	Me	Me	4-OProp
19	5-Cl	Me	Me	Me	4-OAc
20	5-Cl	Me	Me	Me	3-OAc
21	4-Me	Me	H	H	4-OH
22	4-Me	Me	H	Me	4-OH
23	4-Me	Me	Me	Me	3-OH
24	4-Me	Me	Me	Me	2-OH
25	5-Me	Me	H	H	4-OH
26	5-Me	Me	Me	Me	3-OH
27	5-Me	Me	Me	Me	2-OH
28	H	Me	H	H	4-OH
29	H	Me	Me	Me	4-OH
30	H	Me	H	Me	4-OH
31	H	Me	H	H	2-OH
32	H	Me	Me	Me	3-OH
33	H	Me	Me	Me	3-OH
34	H	Me	H	H	3-OH

本発明による式1の化合物は価値ある医薬でありそして血清脂蛋白質に及ぼす非常に好都合な作用により特に秀れている。それゆえ、これらは特に血清脂蛋白質に影響を及ぼすための医薬として使用されうる。それゆえ本発明はまた式1の化合物およびそれらの薬理学的に受容されうる塩に基く医薬製剤ならびに医薬としてのそれらの使用にも関する。

文献中には4-フェニル-2,3-ジヒドロチアゾリン誘導体の食慾不良作用、中枢神経系刺激作用および利尿作用について報告されているが、その場合フェニル部分がスルホンアミド置換されていない化合物に関するものであり、そして2-イミノ置換基はアリールによつて置換されていない(米国特許第3,671,553号明細書およびドイツ特許出願公開第1,988,674号明細書参照)。3-アルキル-4-フェニル-2-

フェニルイミノ-4-チアゾリンも記載(「Univ. Kansas Sci. Bull.」第24巻第45~49頁(1936年)参照)されており、そこでは4位に存在しているフェニル基は何らスルホンアミド基を有していない。異なつて置換されている4-(3-スルファモイル-フェニル)-3-アルキル-2-イミノ-4-チアゾリンまたは-チアゾリジンも同様に文献中に言及されているが、特に利尿剤としてである[E.J. Cragoe, Jr. 氏編「Diuretic Agents」および「ACS-Symposium Series」第83巻第24頁(1978年)参照]。

今や、本発明による式1の化合物が血清脂蛋白質に対して非常に強くかつ好都合な影響を及ぼし、他方上記文献中に記載されているチアゾリン誘導体が全く作用を示さないかまたは定性的および定量的な点でわずかの明らかに劣る作用しか惹き起さないことは驚ろくべきことで

あつた。

動脈硬化性血管変化、特に冠状動脈性心疾患の発生にとつて過脂肪蛋白質血症が重要な危険因子であることは一般に周知である。それゆえアテローム性動脈硬化性変化の予防および処置にとつて高い血清脂蛋白質を低下させることは特に重要である。しかしその際低密度脂蛋白質(LDL)および非常に低密度の脂蛋白質(VLDL)は動脈硬化原性危険因子であるが、一方高密度脂蛋白質(HDL)は冠状動脈性心疾患に対する保護機能を有するので、全く特定の種類の血清脂蛋白質が問題となる。従つて血中脂質降下剤は血清中のVLDL-コレステロールおよびLDL-コレステロールを低下させるべきであるがしかしその際HDL-コレステロール濃度にはできる限り影響を及ぼさないかまたは高めさえるべきである。本発明の化合物は価値ある

治療上の性質を有する。従つてこれらはなかなくLDLおよびVLDL濃度を低下させるが、他方HDLフラクションは實質上比較的わずかな程度にしか低下させないか、または増大させさえる。それゆえこれらは原因となつている危険因子を排除することによりアテローム性動脈硬化性変化の予防および処置に使用されうる。これには一次的過脂肪蛋白質血症のみならず、例えば糖尿病に際して出現するようなある種の二次的過脂肪血症も数えあげられる。相対的な肝臓重量は化合物Iによつては實質的に変化しないが、他方血中脂質降下性標準物として使用される「クロフィブレート(Clofibrate)」は相対的な肝臓重量の強い増加を招来する。

血清脂蛋白質に及ぼす例えば下記第4表に記載の化合物の作用を、ポリエチレングリコール400中の本発明の化合物の懸濁液を食道ゾ

ンデにより7日間投与処理した雄のウィスター(Wistar)系ラットで調査した。その他に溶解したポリエチレングリコール400のみを与えた対照群、ならびに比較のために標準的血中脂質降下剤であるクロフィブレートをポリエチレングリコール400中に溶解して投与したラット群についての調査も同時に実施された。1群当たり大体10匹のラットが用いられ、これらから処置終了時に軽いエーテル麻酔をさせたのち鼠蹊部から採血した。それから取得される血清をブールした。血清脂蛋白質を超速心臓中で下記すなわちVLDL 1006、LDL 1006~104およびHDL 104~121の密度等級に分離した。

超速心臓中で分離された脂蛋白質フラクションからその中に含有されているコレステロールをベーリンガー(Boehringer)-マンハイム(Mannheim)社の試験方式を用いるCHOD-PAP法

により完全に酵素的に測定しそしてその値を血清1ml当りの μ gに換算した。同じ条件下に同時に行われた対照群に対する処理群の脂蛋白質-コレステロールの変化を測定した。クロフィブレートはLDL-フラクションおよびHDL-フラクションをおよそ同じ程度に低下させるが、他方本発明の新規な化合物は動脈硬化原性脂蛋白質フラクション(VLDLおよびLDL)に対して強い選択的降下作用を及ぼしそして保護的なHDL-フラクションには實質上影響を及ぼさないかまたは増大させさえることが観察された。

第 4 表

化合物で7日間経口処理後のラットの
血清脂蛋白質レベルの変化

化合物 (実施例 No.)	投与量 (mg/kg /日)	コレステロールの変化(対照と比較)			
		血清中	血清脂蛋白質フラクション中 VLDL	LDL	HDL
2	10	-9	-54	-17	-4
5	10	+2	-24	-20	+7
14	10	-12	-43	-27	-8
8	30	-9	-55	-52	+19
32	10	-21	-21	-32	-6
42	10	-25	-68	-44	-4

式Iの化合物の治療上の製剤としてはなかな
く錠剤、顆粒錠、カプセル、坐薬およびシロ
ップがあげられる。その場合本発明の新規化合
物は単独でまたは薬理学的に受容されうる担
体と混合して使用されうる。経口使用形態が好
ましい。この目的のためには活性化合物を好ま

ラジン、グアネチジン、β-メチルドーパ、テ
ロニジンまたはβ-交感神経遮断剤、あるいは
血中尿酸降下作用性薬剤、経口抗糖尿病剤、老
人病剤または血流増大作用を有する化合物のよ
うな他の物質をも含有しうる。

一般式IVの純粋な本発明による前駆生成物は
本発明による式Iの化合物に比較して、能じて
血清脂蛋白質に対して明らかにより弱い作用
しか有していないが、しかし構造的に類似のチ
アゾリジン誘導体(ドイツ特許出願公開第
2436263号明細書参照)と同様に一部分は非
常に良好な塩分排泄作用を有する。

以下の実施例に記載されている融点および分
解点は未補正である。

実施例 1

4-(4-クロル-3-ジメチルスルファモイ
ルフエニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニ

しくはそれ自体既知の物質と混合しそしてそれ
自体既知の方法により錠剤、カプセル、水
性あるいは油性懸濁液または水性あるいは油性
溶液のような適当な服用形態となす。不活性担
体としては例えば炭酸マグネシウム、乳糖また
はコーンスターチが例えばステアリン酸マグネ
シウムのような他の物質を添加して使用されう
る。その製剤化は乾式または湿式顆粒として
遂行される。油性担体または溶媒としては特に
例えばヒマワリ油または肝油のような植物性お
よび動物性油があげられる。1日量としては約
50mg~5g、好ましくは100~1000mgがあ
げられる。1投与単位は好ましくは50~1000
mg、特に250~500mgを含有している。

これら製剤は脂質代謝障害の治療に際して使
用の充填剤および担体物質の他にさらに例えば
降圧剤例えば塩分排泄剤、レセルピン、ヒドラ

ルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリジン臭化
水素酸塩

a) 2-ブロム-4'-クロル-3'-ジメチル
スルファモイル-アセトフェノン6.8g(0.02
モル)および1-(4-ヒドロキシフェニル)
-3-メチル-チオ尿素5.7g(0.021モル)
をエタノール100ml中1時間かかつて加熱沸
騰させる。そこで水酢酸50mlを加えそしてさ
らに2~3時間加熱沸騰させる。溶液を水気真
空下に留去したのち残留物にジイソプロピルエ
ーテル、酢酸エステルまたはジエチルエーテル
を加えそして伊過する。無色結晶、融点276~
281℃(分解)。

b) 4-(4-クロル-3-ジメチルスル
ファモイルフェニル)-3-メチル-2-(4-
ヒドロキシフェニルイミノ)-チアゾリジン-
4-オール臭化水素酸塩5.25g(0.01モル)を水

酢酸 70 ml 中 20 分間にわたって加熱煮沸させる。冷却後約 150 ml のジイソプロピルエーテルを添加することにより結晶化を完結させ、室温でさらに 1 時間攪拌しそして濾過する。無色結晶、融点 275~279℃ (分解)。

実施例 2

4 - (4 - クロル - 3 - ジメチルスルファモイルフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニルイミノ) - 3 - メチル - 4 - テアゾリン

a) 4 - (4 - クロル - 3 - ジメチルスルファモイルフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニルイミノ) - 3 - メチル - 4 - テアゾリン 0.01 モルと水 4.24 g (0.01 モル) をメタノール 120 ml 中に懸濁させそしてトリエチルアミン 4 g (0.04 モル) を添加後反応混合物を室温で 45 分間攪拌する。溶液を減圧下に溜去後、残留物を水と処理することにより結晶化する。

ゲンからテトラヒドロフラン中で調製される] 2.2 g (10 ミリモル) の混合物中に 10~15℃ で過飽和を達して少量のイソプロパノール中のトリエチルアミン 2 g の溶液を 30 分間かき混ぜる。約 50 ml のクロロホルムを添加後室温で一晩攪拌し、水酢酸 20 ml を加えて 1 時間減圧下に加熱する。真空下に溶液を除去したのち残留物をクロロホルム約 50 ml 中にとり、少量の水で数回洗いそして有機相を乾燥し蒸留したのちカラムクロマトグラフィーに付する [シリカゲル、溶離剤 = トルエン/酢酸エステル (1:10~1:1)]。生成物フラクションを蒸留して黄灰色粉末を得、これを酢酸エステル/エタノールから再結晶して無色結晶を得る。融点 190~192℃。

d) エタノール 30 ml および水 20 ml 中の 4 - (4 - クロル - 3 - ジメチル - スルファモイ

セル。無色ないし淡黄色結晶、融点 188~192℃ (エタノールから)。

b) 4 - (4 - クロル - 3 - ジメチルスルファモイルフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニルイミノ) - 3 - メチルテアゾリン - 4 - オール 4.4 g (0.01 モル) を水酢酸 60 ml 中で 1 時間加熱煮沸させ、溶液を溜去しそして残留物に水を添加して結晶化させる。融点 189~191℃。

c) 無水イソプロパノール約 50 ml 中の 4' - クロル - 3' - ジメチルスルファモイル - アセトフェノン - 2 - テオール (ドイツ特許出願公開第 2436263 号明細書参照) 2.9 g (10 ミリモル) および N - メチル - N' - (4 - ヒドロキシフェニル) - クロルホルムアジジン塩酸塩 (融点 205~206℃ (分解))、1 - メチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - テオアラおよびス

ルフェニル) - 2 - (4 - アセトキシフェニルイミノ) - 3 - メチル - 4 - テアゾリン (実施例 8) 1.7 g の懸濁液を 2 N 苛性ソーダを用いて pH 11~12 に調整しそして室温で 5 時間攪拌する。2 N 塩酸を用いて中和したのち酢酸メチルエステルを用いて数回振盪し、有機相を乾燥し、蒸留しそして残留物を酢酸エステル/エタノールから再結晶する。融点 188~190℃ の黄灰色結晶。薄層クロマトグラフィーによる比較では方法 a)~c) により得られる生成物と同一である。

実施例 3

4 - (4 - クロル - 3 - メチルスルファモイルフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニルイミノ) - 3 - メチル - 4 - テアゾリン塩酸塩

a) 実施例 1a) の記載と同様にして 2,4' - ジクロル - 3' - メチルスルファモイル - アセトフ

エノンおよび1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-チオ尿素を反応させることにより得られる。無色結晶、融点302℃(分解)。

b) 4-(4-クロル-3-メチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン4.1gをメタノール150ml中に懸濁させそして飽和エーテル性塩化水素溶液を用いて酸性に調整し、溶液を留去しそして残留物をエタノールから再結晶する。融点300~302℃(分解)。

実施例 4

4-(4-クロル-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩

実施例3a)およびb)に記載されている方法と同様にして得られる。無色結晶、融点264℃(分解)。

ルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン

4-(3-ジメチルスルファモイル-5-メチルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩5.9g(12ミリモル)をメタノール約50ml中に懸濁しそしてトリエチルアミン5mlを加える。生ずる赤色溶液から室温で約30分間攪拌後に透明な固体物質が沈殿する。これを少時攪拌したのち吸引ろ過しそしてイソプロパノールから再結晶する。無色結晶、融点218~220℃。

出発物質は実施例83に記載されておりそして実施例1a)と同様にして製造される。これに必要な2-ブロム-5'-メチル-5'-ジメチルスルファモイルアセトフェノンはドイツ特許出願公開第2926771号明細書に記載されている。

実施例 5

4-(4-クロル-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン

2-ブロム-4'-クロル-3'-スルファモイルアセトフェノン6.2g(20ミリモル)および1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルチオ尿素3.7g(21ミリモル)をアセトン80ml中で室温で1時間攪拌し、続いて水酢酸100ml添加後1時間室温下に攪拌する。反応混合物を濃縮後に析出する無記化合物の塩酸塩[融点274℃(分解)]を飽和重炭酸ナトリウム水溶液100mlと攪拌し、水洗しそしてエタノール/水から再結晶すると融点224~226℃の生成物が得られる。

実施例 6

4-(3-ジメチルスルファモイル-5-メチル

実施例 7

4-(2-クロル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン

a) 実施例2a)に記載の方法と同様にして4-(2-クロル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(実施例60)から出発し、トリエチルアミンの代わりに約20gメタノール性アンモニア溶液を用いてアルカリ性に調整し、実施例2a)に相当して後処理しそして乾燥した結晶性生成物をエタノールから再結晶する。融点220~222℃。

b) 実施例2c)に記載の方法と同様にして2'-クロル-5'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン-2-チオール(融点100~115℃)

およびN-メチル-N'-(4-ヒドロキシフェニル)-タロルホルムアジジン塩酸塩から得られる。融点221~224℃(エタノールから)。

実施例 8

4-(4-クロル-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-アセトキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン

4-(4-クロル-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン(実施例2)21g(5ミリモル)を無水酢酸25cc中に懸濁しそして加温に際して生ずる黄色溶液を120℃で1時間攪拌する。真空下に無水酢酸を留去したのち固体残留物をイソプロパノールから再結晶する。無色結晶、融点173~174℃。

実施例 9

蒸した有塩物を蒸留後に残留する残留物をイソプロパノールから再結晶する。無色結晶、融点155~159℃。

実施例 10

4-(3-クロル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン

実施例1a)または1b)と同様にして調製された4-(3-クロル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩[融点285℃(分解)]から実施例2a)と同様にしてエタノール中でトリエチルアミンと反応させることにより得られる。無色結晶、融点155~158℃。

この製造に必要な2-ブロム-3'-クロル-5'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン

4-(4-クロル-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-プロピオニルオキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン

4-(4-クロル-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン2g(4.7ミリモル)を乾燥クロロホルム40cc中に懸濁させる。これにプロピオニルクロリド0.4g(4.7ミリモル)(クロロホルム10cc中に溶解)およびピリジン1.4g(18ミリモル)を順次加える。弱い発熱反応で少時のちに溶液が得られ、このものから黄色固体が析出する。室温で3時間攪拌後さらに0.4ccのプロピオニルクロリドをこれに加える。生ずる黄色溶液を室温で3日間放置後真空下に蒸留乾固させ、残留物を水と酢酸エステルの間に分配しそして乾

ドイツ特許出願公開第2926771号明細書に記載されている。

実施例 11

4-(4-クロル-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニルイミノ)-3-メチル-チアゾリンジーン-4-オール臭化水素酸塩

2-ブロム-4'-クロル-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン6.8g(0.02モル)をアセトン60ccまたはエタノール150ccまたは酢酸エステル50cc中に溶解させそしてアセトン60ccまたはエタノール50ccまたは酢酸エステル100cc中の1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-チオ尿素3.7g(0.022モル)の溶液を添加後室温で1~4時間攪拌し、結晶を析出しそして少量のアセトンおよびエーテルで洗滌後冷空気流下または真空下にパラフ

イン粒子上で乾燥する。無色結晶。徐々に加熱すると融点255~264℃(分解)、速早く加熱すると融点178~180℃。

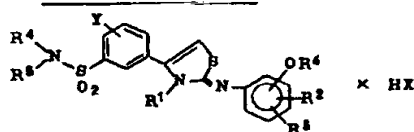
実施例1~10に記載されている方法a)~

c)は第5表に記載の化合物(実施例12~104)の製造に適用している。

実施例11と同様の方法で第6表に記載の前駆生成物または中間生成物105~149が得られ、それらの融点または分解点は加熱に際してしばしば小さな水の分離およびそれに伴う一般式Iの化合物への変換のゆえに加熱速度に非常に影響される。

第 5 表

(第3表の説明参照)



実施例 号	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	OR ⁶	HX	融点 (℃)
12	4-Cl	Me	H	H	Me	H	4-OH	HBr	272 (2)
13	4-Cl	Me	H	H	H	H	4-OH	HBr	274 (2)
14	4-Cl	Me	H	H	Me	H	4-OH	-	128~130
15	6-Cl	Me	H	5-Me	Me	Me	2-OH	-	185~189
16	4-Cl	Me	H	5-Me	H	H	2-OH	HBr	278~282 (2)
17	6-Cl	Me	H	5-Me	Me	Me	2-OH	HBr	254~256 (2)
18	4-Cl	Me	H	5-Me	Me	Me	2-OH	-	188~192
19	4-Cl	Me	H	5-Me	Me	Me	2-OH	HBr	255~259 (2)
20	4-Cl	Me	H	H	n-Bu	H	4-OH	-	122~128
21	4-Cl	Me	H	H	n-Bu	H	4-OH	HBr	285 (2)
22	4-Cl	Me	H	H	n-Pr	H	4-OH	-	127~131 (2)
23	4-Cl	Me	H	H	n-Pr	H	4-OH	-	298~300 (2)
24	4-Cl	Me	H	2-Me	H	H	5-OH	-	188~191
25	4-Cl	Me	H	2-Me	H	H	5-OH	HBr	282 (2)
26	4-Cl	Me	H	H	Et	H	4-OH	-	126~129 (2)
27	4-Cl	Me	H	H	Et	H	4-OH	HBr	277~280 (2)
28	4-Cl	Et	H	H	Et	Et	4-OH	-	166~170
29	4-Cl	Et	H	H	Et	Et	4-OH	HBr	265 (2)
30	4-Cl	Et	H	H	Me	Me	4-OH	-	250~250
31	4-Cl	Et	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	150~160 (2)

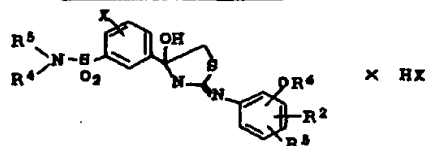
實施例 番 号	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	OR ⁶	HX	融点 (°C)
32	4-C ₂	Me	H	H	H	H	3-OH	-	206~208
33	4-C ₂	Me	H	H	H	H	3-OH	HBr	277 (X)
34	4-C ₂	Me	3-C ₂	5-C ₂	H	H	4-OH	-	235~256 (X)
35	4-C ₂	Me	3-C ₂	5-C ₂	H	H	4-OH	HBr	291 (X)
36	4-C ₂	Me	H	H	H	2-Bu	4-OH	-	125 (X)
37	4-C ₂	Me	H	H	H	2-Bu	4-OH	HBr	276 (X)
38	4-C ₂	Me	H	H	Et	Et	4-OH	-	235~257
39	4-C ₂	Me	H	H	Et	Et	4-OH	HBr	275 (X)
40	4-C ₂	Me	H	2-C ₂	Me	Me	4-OH	-	197~200
41	4-C ₂	Me	H	2-C ₂	Me	Me	4-OH	HBr	264 (X)
42	6-C ₂	Me	H	2-C ₂	Me	Me	4-OH	-	230~255
43	6-C ₂	Me	H	2-C ₂	Me	Me	4-OH	HBr	264 (X)
44	6-C ₂	Me	H	2-Me	Me	Me	5-OH	-	246~248
45	6-C ₂	Me	H	2-Me	Me	Me	5-OH	HBr	265~268 (X)
46	4-C ₂	Me	H	2-C ₂	Et	Et	4-OH	-	220~223
47	4-C ₂	Me	H	2-C ₂	Et	Et	4-OH	HBr	267 (X)
48	4-C ₂	Me	H	2-C ₂	H	Me	4-OH	-	112~115
49	4-C ₂	Me	H	2-C ₂	H	Me	4-OH	HBr	279~281 (X)
50	5-C ₂	Me	H	2-C ₂	Me	Me	4-OH	-	155~140 (X)
51	5-C ₂	Me	H	2-C ₂	Me	Me	4-OH	HBr	247 (X)
52	4-C ₂	Me	H	H	H	H	2-OH	-	206~208
53	4-C ₂	Me	H	H	H	H	2-OH	HBr	268~269 (X)
54	4-Br	Me	H	H	H	H	4-OH	-	209~211
55	4-Br	Me	H	H	H	H	4-OH	HBr	254 (X)
56	4-C ₂	Me	H	2-Me	Me	Me	5-OH	-	169~172 (X)

實施例 番 号	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	OR ⁶	HX	融点 (°C)
57	4-C ₂	Me	H	2-Me	Me	Me	5-OH	HBr	270~272 (X)
58	4-C ₂	Me	H	3-Me	Me	Me	4-OH	-	208~211
59	4-C ₂	Me	H	3-Me	Me	Me	4-OH	HBr	267~270 (X)
60	6-C ₂	Me	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	502~505 (X)
61	6-C ₂	Me	H	H	Me	Me	2-OH	-	194~195
62	6-C ₂	Me	H	H	Me	Me	2-OH	HBr	237 (X)
63	4-C ₂	Me	H	H	Me	Me	2-OH	-	203~204
64	4-C ₂	Me	H	H	Me	Me	2-OH	HBr	252 (X)
65	4-C ₂	Me	H	2-C ₂	H	H	4-OH	-	252~255 (X)
66	4-C ₂	Me	H	2-C ₂	H	H	4-OH	HBr	270 (X)
67	4-C ₂	Me	H	H	Me	Me	3-OH	(xH ₂ O)	129 (X)
68	4-C ₂	Me	H	H	Me	Me	3-OH	HBr	267 (X)
69	5-C ₂	Me	H	H	Me	Me	2-OH	-	191~192
70	5-C ₂	Me	H	H	Me	Me	2-OH	HBr	258 (X)
71	5-C ₂	Me	H	2-Me	Me	Me	3-OH	HBr	247~250 (X)
72	5-C ₂	Et	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	223~230 (X)
73	6-C ₂	Et	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	267~270 (X)
74	4-C ₂	Me	H	H	Me	Me	4-OH	TeOH	246~248 (X)
75	4-C ₂	Me	H	H	Me	Me	4-OH	MeOH	270~272
76	4-Br	Me	H	H	H	H	4-OH	-	209~211
77	4-Br	Me	H	H	H	H	4-OH	HBr	254 (X)
78	4-C ₂	Me	3-C ₂	5-C ₂	Me	Me	4-OH	HBr	330
79	4-C ₂	Me	H	3-OMe	Me	Me	4-OH	(xH ₂ O)	163~166
80	4-C ₂	Me	H	3-OMe	Me	Me	4-OH	HBr	255~257
81	4-C ₂	Me	H	4-1-Pr	Me	Me	3-OH	-	108~115 (X)

実施例 番 号	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	OR ⁶	HX	融点 (°C)
82	4-Cl	Me	H	4-1-Pr	Me	Me	3-OH	HBr	269 (2)
83	5-Me	Me	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	310~316 (2)
84	6-Me	Me	H	H	Me	Me	4-OH	-	127~133
85	6-Me	Me	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	293~296 (2)
86	4-Cl	Me	H	H	H	H	4-OH	HCl	270~272 (2)
87	4-Me	Me	H	H	Me	Me	4-OH	-	210 (2)
88	4-Cl	Et	H	H	H	H	4-OH	HBr	165~168 (2)
89	4-Cl	Me	H	3-Me	H	H	4-OH	HBr	258~260
90	4-Cl	Me	H	3-Me	H	H	4-OH	(xMeOH)	154~157 (2)
91	4-Cl	Me	H	3-Cl	H	H	4-OH	-	210~225 (2)
92	4-Cl	Me	H	3-Cl	H	H	4-OH	HBr	295 (2)
93	4-Cl	Me	3-Cl	4-Me	H	H	2-OH	HBr	275 (2)
94	4-Cl	Me	3-Cl	4-Me	H	H	2-OH	-	188~190
95	4-Cl	Me	3-t-Bu	5-t-Bu	H	H	4-OH	-	239~240
96	4-Cl	Me	3-t-Bu	5-t-Bu	Me	Me	4-OH	-	228~229
97	4-Cl	Me	3-t-Bu	5-t-Bu	H	H	4-OH	HBr	207 (2)
98	4-Cl	Me	3-t-Bu	5-t-Bu	Me	Me	4-OH	HBr	238 (2)
99	4-Cl	Me	3-Me	5-Me	Me	Me	4-OH	-	188~189
100	4-Cl	Me	3-Me	5-Me	Me	Me	4-OH	HBr	266 (2)
101	4-Cl	Me	3-Me	5-Me	H	H	4-OH	HBr	250 (2)
102	4-Cl	Me	3-Me	5-Me	H	H	4-OH	-	255~254
103	4-Cl	Me	H	H	-(CH ₂) ₄ -	-	4-OH	HBr	276 (2)
104	4-Cl	Me	H	H	-(CH ₂) ₄ -	-	4-OH	-	197~198

第 6 表

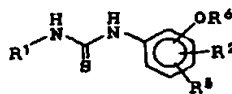
(第5表の説明参照)



実施例 番 号	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	OR ⁶	HX	融点 (°C)
105	4-Cl	Me	3-Cl	5-Cl	H	H	4-OH	HBr	286 (2)
106	4-Cl	Me	H	3-Cl	H	H	4-OH	HBr	199 (2)
107	4-Cl	Me	H	H	H	H	3-OH	HBr	152 (2)
108	4-Cl	Me	H	H	H	2-Bu	4-OH	HBr	277 (2)
109	4-Cl	Me	H	H	Et	Et	4-OH	HBr	276 (2)
110	4-Cl	Me	3-Cl	5-Cl	Me	Me	4-OH	HBr	264 (2)
111	4-Cl	Me	H	H	Me	Me	3-OH	HBr	263 (2)
112	4-Cl	Me	4-Me	3-Cl	H	H	2-OH	HBr	276 (2)
113	4-Cl	Me	H	H	H	H	2-OH	HBr	182 (2)
114	5-Cl	Me	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	282 (2)
115	5-Cl	Me	H	H	Me	Me	2-OH	HBr	248 (2)
116	6-Cl	Me	H	H	Me	Me	2-OH	HBr	198 (2)
117	5-Cl	Me	H	H	Me	Me	2-OH	HBr	261 (2)
118	4-Cl	Me	H	H	H	H	4-OH	HBr	170 (2)
119	4-Cl	Me	H	H	Me	H	4-OH	HBr	155/267 (2)
120	4-Cl	Me	H	H	Me	Me	4-OH	-	121 (2)
121	4-Cl	Me	H	H	H	Me	4-OH	-	142 (2)
122	4-Cl	Me	H	H	H	H	4-OH	-	174 (2)

実施例 番号	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	OR ⁶	HX	融点 (°C)
123	4-Cl	Me	H	5-Me	H	H	2-OH	HBr	185/220 (2)
124	4-Cl	Et	H	H	H	H	4-OH	HBr	175 (2)
125	4-Cl	Me	4-Me	5-Me	H	H	2-OH	HBr	220~5 (2)
126	6-Cl	Me	5-Me	H	Me	Me	2-OH	HBr	255 (2)
127	4-Cl	Me	H	5-Me	H	H	4-OH	HBr	188~92 (2)
128	4-Cl	Me	H	2-Cl	H	H	4-OH	HBr	156 (2)
129	4-Cl	Me	H	5-Me	Me	Me	4-OH	HBr	260 (2)
130	4-Cl	Me	H	H	n-Bu	H	4-OH	HBr	187~90 (2)
131	4-Cl	Me	H	H	Et	H	4-OH	HBr	175~178 (2)
132	4-Cl	Me	H	H	n-Pr	H	4-OH	HBr	183~5 (2)
133	4-Cl	Et	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	190 (2)
134	4-Cl	Me	2-Me	H	H	H	5-OH	HBr	189~99 (2)
135	4-Cl	Et	H	H	Et	Et	4-OH	HBr	263~5 (2)
136	4-Cl	Me	2-Cl	H	Me	Me	4-OH	HBr	276 (2)
137	6-Cl	Me	2-Cl	H	Me	Me	4-OH	HBr	210~4 (2)
138	6-Cl	Me	2-Me	H	Me	Me	5-OH	HBr	198~201 (2)
139	4-Cl	Me	2-Me	H	Me	Me	5-OH	HBr	266 (2)
140	4-Cl	Me	2-Cl	H	Et	Et	4-OH	HBr	266 (2)
141	4-Cl	Me	2-Cl	H	Me	H	4-OH	HBr	280 (2)
142	5-Cl	Me	2-Cl	H	Me	Me	4-OH	HBr	218~21 (2)
143	4-Cl	Me	2-Me	H	Me	Me	4-OH	HBr	268 (2)
144	6-Cl	Me	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	298 (2)
145	5-Cl	Et	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	130 (2)
146	4-Br	Me	H	H	H	H	4-OH	HBr	168 (2)
147	4-Me	Me	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	220~40 (2)
148	6-Me	Me	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	180 (2)
149	5-Me	Me	H	H	Me	Me	4-OH	HBr	310 (2)

第 7 表



(略称は第3表におけると同じ)

R ¹	R ²	R ³	OR ⁶	融点 (°C)
Me	H	H	4-OH	195~196
Me	5-Me	H	2-OH	176~179
Et	H	H	4-OH	152~155
Me	5-Me	H	4-OH	233~236
Me	2-Cl	H	4-OH	164~167
Me	4-Me	5-Me	2-OH	158~162
Me	2-Me	H	5-OH	202~205
Me	H	H	5-OH	165~167
Me	H	H	2-OH	123~126
Me	5-Cl	H	4-OH	216~218
Me	5-Cl	5-Cl	4-OH	204~206
Me	5-t-Bu	5-t-Bu	4-OH	198~200
Me	5-Me	5-Me	4-OH	200~201
Me	5-OMe	H	4-OH	193~195
Me	4-t-Pr	H	5-OH	145~147

第 1 頁の続き

⑫発明者 エルノルト・グランツエル
ドイツ連邦共和国デー-6233ケ
ルクハイム・タウヌス・フアル
ケンシュタイネルシュトラッセ
24